

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

ESTILOS DE VIDA E SAÚDE REPRODUTORA MASCULINA

José Pedro Lacerda da Costa Vieira

Orientador:

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Porto, Junho de 2016

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ESTILOS DE VIDA E SAÚDE REPRODUTORA MASCULINA

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Ano Letivo 2015/2016

José Pedro Lacerda da Costa Vieira

Aluno nº 201005978 do Mestrado Integrado em Medicina | 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar | Universidade do Porto

Morada: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto – Portugal

E-mail: zepedrovieira@hotmail.com

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Categoria: Especialista em Urologia; Assistente Hospitalar

Assistente Convidado da Unidade Curricular de Urologia do Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto – Portugal

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Nuno Louro, pela orientação científica deste trabalho, assim como a disponibilidade e amabilidade com que o fez.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicionais.

À Ana Teresa, à Aninhas, à restante família e amigos, por serem imprescindíveis na minha vida e, desta forma, me ajudarem ao longo de todo este percurso.

RESUMO

A infertilidade é, atualmente, um problema sério que afeta cerca de 15% dos casais, sendo a infertilidade masculina responsável por cerca de metade dos casos de infertilidade do casal. Isto traz consigo problemas sociais graves, tais como o declínio das taxas de natalidade (principalmente nos países desenvolvidos), que representa um grande problema social da atualidade, bem como o aumento da ansiedade, depressão e insatisfação pessoal. Dada a prevalência e o impacto deste problema, é importante perceber quais as suas causas reversíveis e evitáveis.

Os estilos de vida são fatores modificáveis e que influenciam grandemente a saúde e o bem-estar, incluindo a fertilidade. Esses fatores são vários, nomeadamente a dieta, o peso, o exercício físico, o stresse psicológico, a exposição ambiental e ocupacional a certos agentes, entre outros. Apesar de ser ainda pouco estudado, o impacto dos estilos de vida na fertilidade masculina é um assunto que tem vindo a aumentar o interesse dos investigadores, tornando-se evidente que estes têm um impacto significativo na fertilidade masculina.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivos a identificação dos diferentes estilos de vida que podem, potencialmente, afetar a fertilidade masculina e perceber os mecanismos pelos quais isso acontece, condensando desta forma a informação e o conhecimento já existentes sobre o tema. Para isso recorreu-se à recolha de informação científica incluída em artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e meta análises, num total de 89 artigos selecionados, utilizando como motor de busca o PubMed.

Os estilos de vida discutidos nesta revisão bibliográfica têm potencial impacto na fertilidade. É importante compreender de que forma os diferentes comportamentos podem beneficiar ou prejudicar a saúde reprodutora, de modo a que as suas alterações possam minimizar os danos causados e maximizar o potencial de fertilidade.

PALAVRAS-CHAVE:

Estilos de vida; Fertilidade masculina; Infertilidade; Reprodução; Qualidade do esperma; Espermograma.

ABSTRACT

Infertility is currently a serious problem that affects approximately 15% of the couples, with male infertility accounting for about half of all the cases. This brings with it serious social problems, such as declining birth rates (especially in developed countries), which is a major social problem of our time, as well as increased anxiety, depression and personal dissatisfaction. Given the prevalence and impact of this problem, it is important to perceive its reversible and preventable causes.

Lifestyle factors are the modifiable habits and ways of life that can greatly influence overall health and well-being, including fertility. Many lifestyle factors such as the nutrition, weight, exercise, psychological stress, environmental and occupational exposures, and others, can have substantial effects on fertility. Despite being still little studied, the pivotal role that lifestyle factors play in the development of infertility has generated a considerable amount of interest and research in this field, making it evident that lifestyle factors have a significant impact on male fertility.

This literature review aims to identify the different lifestyles that can potentially affect male fertility and understand the mechanisms by which this happens, thus condensing the information and the existing knowledge on the subject. It was collected scientific information included in articles of primary studies, systematic reviews and meta-analyzes, in a total of 89 selected articles, using PubMed as search engine.

Lifestyles discussed in this literature review have the potential to impact fertility. It is important to understand how the different behaviors may benefit or harm reproductive health in order to minimize complications and to maximize the fertility potential.

KEY-WORDS:

Lifestyle; Male fertility; Infertility; Reproduction; Semen quality; Sperm parameters.

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS	2
MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
FATORES DE SAÚDE PESSOAL	3
DIETA	3
OBESIDADE.....	4
EXERCÍCIO FÍSICO	6
STRESSE PSICOLÓGICO	7
ABUSO DE SUBSTÂNCIAS	8
CONSUMO DE TABACO.....	8
CONSUMO DE ÁLCOOL.....	9
CONSUMO DE CANNABINÓIDES	10
CONSUMO DE OPIÓIDES	11
CONSUMO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES	12
FATORES AMBIENTAIS.....	14
RADIAÇÃO ELECTROMAGNÉTICA	14
POLUIÇÃO	15
EXPOSIÇÃO AO CALOR.....	16
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	19
BIBLIOGRAFIA	21

INTRODUÇÃO

O declínio das taxas de natalidade é um dos mais sérios problemas sociais que os países desenvolvidos enfrentam atualmente. São vários os fatores que contribuem para esta situação, entre os quais, e com um peso considerável, a infertilidade conjugal.¹

Não existe uma concordância dentro da comunidade científica no que toca à definição de infertilidade, havendo uma distinção entre uma abordagem clínica/epidemiológica e uma abordagem demográfica, e havendo também discrepâncias no que concerne ao período de tempo necessário para rotular o diagnóstico.² Clinicamente, infertilidade corresponde à incapacidade de um casal conseguir reproduzir-se, após um período superior a um ano de relações sexuais regulares sem utilização de qualquer método contraceptivo.^{3,4} Esta é a definição mais utilizada na prática médica, permitindo atuar precocemente na investigação e tratamento do problema. Demograficamente, corresponde à ausência de uma gravidez numa mulher sexualmente ativa, que não esteja a fazer contraceção, após um período de tempo variável consoante a literatura, podendo ir até 5 anos, sendo que a definição recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de um período de 12 meses.^{2,4}

Existem em todo o mundo cerca de 48.5 milhões de casais inférteis, sendo que destes, 19.2 milhões não são capazes de ter um primeiro filho e 29.3 milhões não são capazes de ter um filho após uma primeira gravidez bem-sucedida (infertilidade primária e secundária, respetivamente).⁵

O fator masculino, isoladamente ou em conjunto com um fator feminino, é responsável pela infertilidade do casal em 20-70% dos casos e a percentagem de homens inférteis ronda os 2.5-12% globalmente, havendo cerca de 30 milhões de homens em todo o mundo a sofrerem deste problema.⁶ Na Europa, especificamente, a prevalência de homens inférteis é de 8-12%, sendo este o continente onde se encontra a maior prevalência de infertilidade masculina.⁶

Existe evidência científica de que uma parte dos homens com infertilidade possui uma predisposição genética para esta condição. No entanto, na maioria dos casos a causa não é elucidada, considerando-se que existem vários fatores ambientais e ocupacionais cuja exposição pode favorecer o seu aparecimento.⁷ Estes fatores incluem o aumento do abuso de substâncias como opióides e marijuana, do consumo de tabaco e álcool, o aumento da

prevalência de obesidade e da poluição atmosférica, assim como da exposição ao calor e radiação.

OBJETIVOS

Este artigo pretende fazer uma revisão dos efeitos que fatores de saúde pessoal (dieta, obesidade, exercício físico, stresse psicológico), abuso de substâncias (álcool, cigarros, marijuana, esteróides e opióides) e fatores ambientais (radiação eletromagnética, poluição e calor) poderão ter nos parâmetros analíticos do esperma e na fertilidade masculina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta dissertação recorreu-se à recolha de informação científica incluída em artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e meta análises, utilizando como motor de busca o PubMed.

Os termos utilizados na pesquisa foram “*infertility*” (infertilidade), “*male infertility*” (infertilidade masculina), “*reproduction*” (reprodução), “*semen quality*” (qualidade do esperma), “*sperm parameters*” (parâmetros do esperma), e os vários fatores modificáveis, “*diet*” (dieta), “*body weight*” (peso corporal), “*obesity*” (obesidade), “*exercise*” (exercício), “*physical activities*” (atividade física), “*training*” (treino), “*psychological stress*” (stresse psicológico), “*smoking*” (fumar tabaco), “*alcohol*” (álcool), “*marijuana*” (marijuana), “*cannabinoids*” (canabinóides), “*anabolic steroids*” (esteróides anabolizantes), “*opiates*” (opióides), “*cell phone use*” (uso de telemóvel), “*radiation*” (radiação), “*pollution*” (poluição), “*endocrine disruptors*” (disruptores endócrinos), “*heat*” (calor), entre outros.

Foram incluídos apenas artigos em inglês, num total de 89 artigos, publicados na sua maioria entre 2005 e 2016. Estudos anteriores a esta data foram seletivamente incluídos se historicamente relevantes ou quando extensamente citados em publicações mais recentes.

A recolha de dados terminou em Maio de 2016.

FATORES DE SAÚDE PESSOAL

DIETA

A evidência sugere que a fertilidade masculina seja afetada quando existe excesso de peso ou magreza, sendo definidos como um índice de massa corporal (IMC) $>25 \text{ Kg/m}^2$ ou um IMC $<20 \text{ Kg/m}^2$, respectivamente.⁸

A dieta parece ter um impacto importante no que toca à fertilidade masculina. Vários estudos têm reportado que um aumento do consumo de frutas, vegetais, peixe, carnes brancas e grãos integrais, assim como uma diminuição do consumo de carnes vermelhas, comidas processadas, doces e produtos ricos em gorduras, têm um potencial efeito positivo na qualidade do esperma.^{9,10,11}

Ferramosca et al, num estudo efetuado em ratinhos sujeitos a uma dieta rica em gorduras saturadas, observaram uma diminuição significativa da concentração e motilidade do esperma. Esta investigação revelou alterações do metabolismo energético dos espermatozóides destes ratinhos, nomeadamente deficiência na atividade do piruvato e da lactato-desidrogenase, da citrato-sintase, e dos complexos da cadeia respiratória. Foi também observada uma diminuição paralela nos níveis celulares de adenosina trifosfato (ATP) e um aumento dos danos oxidativos. Estas alterações metabólicas poderão explicar a diminuição da qualidade dos parâmetros do esperma em indivíduos com uma dieta rica em ácidos gordos.¹²

Para definir melhor a relação entre a ingestão de gorduras e as alterações dos parâmetros analíticos do esperma, Attaman et al. reportaram que homens com alta ingestão dietética de gorduras saturadas tinham diminuído significativamente a sua contagem total e concentração de espermatozóides. No entanto, as gorduras omega-3 mostraram-se positivamente correlacionadas com a taxa de morfologia normal dos espermatozóides.¹³ Dados mais recentes têm confirmado que o omega-3, bem como o omega-6, se associam a melhor contagem total, taxa de morfologia normal e motilidade progressiva dos espermatozóides.¹⁴

Para além dos efeitos negativos nos parâmetros do esperma provocados por dietas ricas em gorduras, também o stresse oxidativo tem sido indicado por diminuir a fecundação e por causar a perda da motilidade espermática. O stresse oxidativo relaciona-se com o aumento do

dano celular desencadeado por oxigénio e por radicais livres derivados do oxigénio, conhecidos como espécies reativas de oxigénio. Durante este processo, a produção aumentada destes radicais supera as defesas antioxidantes do organismo. Enquanto pequenas quantidades de espécies reativas de oxigénio são necessárias para o normal funcionamento do esperma, níveis excessivos podem afetar negativamente a qualidade dos espermatozóides e prejudicar a sua capacidade de fertilização. O stresse oxidativo tem sido identificado como uma área de atenção crescente por parte dos investigadores, devido ao facto de as espécies reativas de oxigénio e os seus metabolitos poderem atacar o DNA, lípidos e proteínas, alterar sistemas enzimáticos, causar morte celular e, finalmente, provocar alterações no espermograma associadas à infertilidade masculina.¹⁵ Alguns estudos mostraram quer um aumento da qualidade do esperma quer um aumento da taxa de gravidez após a suplementação oral com antioxidantes, nomeadamente vitamina C, vitamina E, zinco e coenzima Q10.¹⁶ Poderá, deste modo, ser considerado realizar terapêutica com antioxidantes com o objetivo de melhorar a fertilidade, tendo em conta que atualmente a evidência científica relativamente a este assunto é ainda muito inconclusiva e são necessários mais estudos para a clarificar.¹⁶

O efeito da cafeína na fertilidade masculina também tem sido alvo de estudo. Sobreiro et al, num estudo que envolveu 500 amostras de esperma de homens férteis, observaram um aumento da motilidade espermática associado ao consumo de cafeína, quando em altas doses (> 6 chávenas por dia).¹⁷ No entanto, existem outros estudos que não demonstraram qualquer efeito da cafeína (quer em baixas quer em altas doses) nos parâmetros do esperma.¹⁸ Jensen et al, num estudo envolvendo 2500 homens, associaram a toma de cafeína em altas doses (definida como >800 mg por dia) com uma diminuição da concentração espermática e da contagem total de espermatozóides.¹⁹ Os estudos existentes acerca do efeito da cafeína na fertilidade masculina são inconclusivos, sendo que não existe ainda evidência necessária nem para a recomendar nem para a desaconselhar. O seu consumo moderado parece ser seguro para a saúde reprodutora masculina.

OBESIDADE

A prevalência de homens obesos tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas, assim como a taxa de infertilidade masculina. Vários mecanismos podem explicar o efeito

negativo da obesidade na fertilidade masculina, como a indução de síndrome obstrutiva da apneia do sono (SAOS), alterações dos perfis hormonais (redução da inibina B e dos níveis de testosterona total e biodisponível acompanhada pelo aumento dos níveis de estrogénios) e o aumento da temperatura escrotal.²⁰ Contudo, a relação entre estas duas entidades não está totalmente esclarecida, havendo estudos que relatam a obesidade como um fator com impacto na fertilidade masculina e outros que desmentem este vínculo.²⁰ Um estudo realizado na Dinamarca, envolvendo 2139 homens, observou que não havia redução da contagem de espermatozoides entre os obesos, comparativamente ao grupo controlo de homens com peso normal.²¹ Também outro estudo, realizado em 2010 e envolvendo a análise do esperma de 2110 homens, não encontrou diferenças com significância estatística entre a qualidade dos parâmetros do esperma e o IMC.²² Contudo, um terceiro estudo, com uma amostra de 1558 homens, concluiu que existia nos homens obesos uma redução de 22% da concentração espermática e de 24% da contagem total de espermatozoides, quando comparados com homens de peso normal.²³

Apesar dos estudos acerca da associação entre o IMC e os parâmetros do esperma não serem concordantes nem conclusivos, parece existir uma correlação negativa entre o excesso de peso e a taxa de fertilidade. Uma avaliação da *Danish National Birth Cohort* identificou uma relação dose-dependente entre o aumento do IMC no sexo masculino e subfertilidade, com uma *odds ratio* de 1.2.²⁴ Estes achados também se aplicam a casais que se submetem a reprodução medicamente assistida. Por exemplo, entre os casais que recorrem à técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides, as probabilidades de sucesso foram reportadas como sendo 84% mais baixas do que em casais com homens com IMC normal.²⁵

Recentemente, um estudo com 417 homens parceiros de casais subférteis estratificados em grupos consoante o seu IMC, revelou uma correlação estatisticamente significativa entre o IMC e a temperatura escrotal. Sendo a espermatogénese um processo dependente da temperatura e como o excesso de calor pode provocar apoptose das células e danos no DNA, assim como alterações da expressão génica nos testículos, este é um dos possíveis mecanismos que explica a relação entre a obesidade e a infertilidade masculina.²⁶

Concluindo, a relação entre estas duas entidades é muito complexa e multifatorial, sendo difícil correlacioná-la com uma determinada causa em específico. No entanto, e apesar de os dados serem inconclusivos, a obesidade parece ser um fator de impacto negativo no que toca à fertilidade masculina, sendo portanto um aspeto a ter em conta na prática clínica.

EXERCÍCIO FÍSICO

Como foi referido anteriormente, ter um IMC saudável (entre 20 e 25 kg/m²) parece ser importante para manter o potencial de fertilidade e, para isto, a prática de exercício físico regular revela-se um fator importante, pois ajuda (juntamente com uma dieta saudável) na manutenção do peso dos indivíduos. Para além disso, também tem sido demonstrado que o exercício físico está relacionado com os níveis de testosterona e, portanto, com a fertilidade.

Alguns estudos têm demonstrado que a prática moderada de exercício físico tem impacto na fertilidade masculina, estando relacionada com alterações quer hormonais quer dos parâmetros analíticos do esperma. Vaamonde et al. demonstraram que indivíduos que praticavam exercício físico de forma moderada apresentavam melhores parâmetros espermáticos, nomeadamente a morfologia, a motilidade e a concentração espermática, quando comparados com indivíduos sedentários. Isto foi suportado pelos valores hormonais observados, tendo o grupo dos indivíduos praticantes de desporto níveis mais elevados (dentro de valores considerados normais) de FSH, LH e testosterona, visto que a FSH promove a iniciação e a progressão da espermatogénese e a LH promove a libertação de testosterona.²⁷ Outro estudo, envolvendo 231 pacientes masculinos de uma clínica de fertilidade, concluiu existirem alterações significativas nos parâmetros analíticos do esperma entre indivíduos que realizavam exercício físico regular e os indivíduos sedentários, tendo sido reportada uma concentração espermática 43% mais alta no primeiro grupo, comparativamente ao segundo grupo.²⁸

Ao contrário do que acontece na prática de exercício físico moderado, a evidência científica sugere que a prática intensa resulta num decréscimo dos níveis de testosterona. Vários estudos apontam para a descida das hormonas hipotalâmicas (FSH e LH) e gonadais (testosterona) em indivíduos que praticam desporto de alta competição.^{29,30} Outro estudo, envolvendo 19 maratonistas de alta competição e que consistiu em dobrar o seu tempo de treino durante duas semanas, reportou uma descida de 31% na concentração sérica de testosterona destes atletas.³¹

Contudo, um estudo recente envolvendo 215 indivíduos jovens saudáveis não-atletas categorizados em diferentes grupos consoante a intensidade da sua atividade física, reportou

não existirem diferenças estatisticamente significativas, quer dos níveis hormonais quer dos parâmetros analíticos do esperma.³²

Uma avaliação mais aprofundada entre a relação da atividade física com a qualidade do esperma e outros marcadores da função testicular entre indivíduos não-atletas é necessária para melhor caracterizar quaisquer efeitos que o exercício físico possa ter sobre a função reprodutora masculina.

STRESSE PSICOLÓGICO

Sendo a infertilidade, por si só, um fator gerador de ansiedade e stresse psicológico, este tem sido apontado como um fator de impacto negativo na função reprodutora masculina, havendo evidência científica que sugere até alterações da qualidade do esperma provocadas pelo stresse. A depressão grave está associada a níveis reduzidos de testosterona que, consequentemente, afetam a espermatogénese e levam a que homens com depressão crónica tenham concentrações espermáticas mais baixas.³³ Alguns investigadores observaram a deterioração dos parâmetros do esperma em homens que sofreram eventos de ansiedade marcada,^{34,35} e em homens com *scores* elevados de ansiedade.³⁶

Uma intervenção psicológica pode reduzir os níveis de stresse e facilitar o processo de fecundação, assim como pode melhorar a qualidade de vida do homem e do casal, aumentar a motivação para o tratamento e até para alterações do estilo de vida. No entanto, ainda não é claro se estas intervenções melhoram as taxas de gravidez, havendo estudos com resultados contraditórios.^{37,38}

Apesar de ainda não ser totalmente clara a extensão do stresse psicológico como uma causa/consequência da infertilidade masculina, o estado mental e emocional de um homem com problemas de fertilidade é muito provável que tenha relevância clínica. Portanto, e apesar dos benefícios da intervenção psicológica e da redução do stresse não estarem comprovados, parecem ser importantes na abordagem do doente, com objetivo de (possivelmente) melhorar a sua condição mas também tendo em vista a saúde global do indivíduo.

ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

CONSUMO DE TABACO

O consumo de tabaco está, como é do conhecimento geral, associado a vários problemas de saúde, sendo um fator de risco para inúmeras doenças. E, apesar do mecanismo exato não estar totalmente explicado, é também uma causa bem conhecida de subfertilidade masculina.³⁹

O número de fumadores tem aumentado a nível global, sendo que estes subiram de 721 milhões em 1980 para 967 milhões em 2012. Estima-se que, globalmente, 31.1% dos homens com mais de 15 anos sejam fumadores.⁴⁰

Tal como foi dito anteriormente, os mecanismos do efeito do tabaco na fertilidade masculina não estão totalmente explicados, mas os que estão propostos incluem o compromisso de chegada de oxigénio aos testículos, interferindo com a espermatogénese, assim como o stresse oxidativo provocado pelas substâncias nocivas contidas nos cigarros.³⁹

Existem, portanto, vários estudos que associam o consumo de tabaco a defeitos com impacto na fertilidade masculina, nomeadamente, a diminuição da concentração do esperma, diminuição da motilidade dos espermatozóides e alterações da sua morfologia.^{39,41}

Num estudo levado a cabo em 2011 por Meri et al, no Hospital Prince Rashid Ben Al Hassan, envolvendo 960 adultos inférteis, os autores concluíram que havia uma diminuição significativa quer da motilidade dos espermatozóides quer da percentagem de espermatozóides com morfologia normal, no grupo dos fumadores quando comparado ao dos não-fumadores. Verificou-se ainda uma subida significativa de leucócitos no fluido seminal, responsáveis pelo aumento das espécies reativas de oxigénio, causadoras de infertilidade. Não se verificaram alterações significativas do volume de fluido seminal, concentração espermática e valores de pH entre fumadores e não-fumadores.³⁹

Taha et al, num estudo que envolvia 160 adultos férteis, comprovaram existirem diferenças significativas nos parâmetros do esperma de homens férteis fumadores e não-fumadores. Os homens fumadores apresentavam uma motilidade dos espermatozóides mais baixa, níveis de zinco mais baixos, assim como uma maior percentagem de fragmentação do DNA e mais espécies reativas de oxigénio no esperma.⁴²

Chohan et al, num estudo envolvendo 78 indivíduos fumadores e não-fumadores, demonstraram uma diminuição do consumo de oxigénio nas mitocôndrias do esperma dos indivíduos fumadores.⁴³

Os mecanismos fisiopatológicos do efeito do consumo de tabaco no esperma ainda não estão totalmente elucidados, no entanto, a evidência é de que o seu consumo está associado a uma diminuição da fertilidade e, desta forma e tendo em conta todos os seus restantes efeitos nocivos, os médicos deveriam aconselhar os seus doentes a deixar de fumar de modo a preservar o seu potencial reprodutor.

CONSUMO DE ÁLCOOL

A prática clínica e vários estudos experimentais têm demonstrado que o consumo excessivo de álcool tem um efeito direto quer no metabolismo da testosterona quer na espermatogénese, tendo assim um impacto na fertilidade.⁴⁴ No entanto, a informação existente sobre os potenciais efeitos do álcool e o seu papel na infertilidade masculina não são totalmente claros. Isto deve-se à grande diversidade de bebidas alcoólicas disponíveis e à dificuldade de determinar as quantidades de consumo.⁴⁵

Diversos estudos têm demonstrado que o etanol produz um efeito no hipotálamo, onde bloqueia a secreção de GnRH e a clivagem do seu precursor, pré-pró-GnRH, numa molécula de GnRH funcional. Consequentemente, isto leva a uma diminuição dos níveis de LH e FSH e, subsequentemente, a alterações na espermatogénese.⁴⁴ Para além disto, o álcool parece ter um efeito direto na hipófise, bloqueando a produção de LH e a sua secreção.⁴⁶

Estudos em ratinhos têm demonstrado o efeito do álcool ao nível dos testículos, apresentando várias alterações ao exame histológico. Ratinhos expostos ao consumo oral crónico de etanol apresentaram um aumento da presença de gotículas lipídicas, vacúolos, dilatação dos vasos sanguíneos,⁴⁷ atrofia testicular, diminuição do lúmen dos túbulos seminíferos⁴⁸ e aumento das taxas de apoptose.⁴⁹

Condorelli et al. compararam amostras de sémen de um grupo de 40 indivíduos que consumiam álcool ocasionalmente com um grupo de 36 indivíduos que consumiam diariamente, verificando diferenças estatisticamente significativas na qualidade do esperma e

características hormonais. O grupo de indivíduos que consumia álcool diariamente apresentava, comparativamente ao outro grupo, diminuição do volume de esperma, da sua concentração, bem como da motilidade dos espermatozóides. Apresentava também uma menor percentagem de formas normais, assim como uma maior presença de leucócitos. Verificou-se ainda neste grupo uma diminuição da testosterona sérica e um aumento de 17 β -estradiol e de prolactina.⁴⁴

No homem, a relação entre o consumo de álcool e a infertilidade parece ser dose-dependente.^{45,50} Pajarinen et al. categorizaram o consumo de álcool por dia em menos de 40 gramas, de 40 a 80 gramas, de 80 a 160 gramas e mais de 160 gramas. Foi demonstrada uma correlação direta de paragem de maturação e síndrome só células de Sertoli e a dose diária de álcool consumido, e verificou-se também um aumento significativo de alterações na espermatogénese aquando de um consumo superior a 40 gramas diárias,⁵⁰ parecendo ser esta a quantidade a partir da qual existe um risco aumentado de impacto na fertilidade. No entanto, a quantidade mínima de álcool ingerido por dia necessária para afetar negativamente a fertilidade ainda não está esclarecida nem é consensual.

CONSUMO DE CANABINÓIDES

A marijuana é a droga mais usada do mundo, sendo que, aproximadamente 147 milhões de pessoas (2.5% da população mundial) a consomem. Os principais consumidores são homens e encontram-se em idade reprodutiva.⁵¹

A marijuana consiste nas folhas secas da planta *Cannabis sativa*. Ela liberta um composto canabinóide chamado Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) que se liga aos recetores canabinóides, integrando o sistema endocanabinóide.⁵¹ O THC, para além dos vários efeitos conhecidos, acredita-se ter também um papel importante na infertilidade masculina.

O consumo de marijuana foi associado a uma diminuição dos níveis de LH produzidos pela hipófise, ao inibir a libertação de LHRH pelo hipotálamo. Estes dados foram suportados por um estudo conduzido por Wenger et al. com ratinhos machos.⁵¹ Este bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas nos homens leva a uma redução dos níveis de testosterona no

plasma. As manifestações clínicas do uso crónico de marijuana incluem ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil e disfunção ejaculatória.⁵²

Ao nível dos testículos, verifica-se uma diminuição dos níveis de produção de testosterona e um prejuízo da espermatogénese. Relativamente ao efeito direto que o THC tem nos órgãos reprodutores, existem poucos dados conclusivos. No entanto, existem vários estudos realizados em animais que demonstram efeitos nocivos diretos nos órgãos reprodutores, com alterações no tamanho da próstata, vesículas seminais e epidídimos em ratinhos, revelando alterações morfológicas severas no esperma.⁵¹ Dado que um terço dos consumidores crónicos de marijuana apresenta oligozoospermia, é possível que os resultados obtidos nos estudos com animais possam ser extrapolados para o homem.⁵²

Apesar dos estudos em humanos serem escassos, e os que existem serem limitados pela sua natureza observacional, a evidência existente é de que o consumo de marijuana tem um efeito nocivo no potencial reprodutor masculino.

CONSUMO DE OPIÓIDES

Os opióides, como a hidrocodona e a oxicodona, representam, a seguir à marijuana, a segunda droga ilícita com maior consumo, com uma prevalência entre 2.4% e 8.3%, com maior incidência na faixa etária dos 26 aos 34 anos.⁵²

Estas taxas elevadas de consumo de opióides por homens em idade fértil são significativas, visto que os opióides interferem com a espermatogénese através de dois mecanismos. Primeiro, exercem um feedback negativo no hipotálamo, suprimindo a libertação de LH pela hipófise anterior, resultando na diminuição dos níveis séricos de testosterona. Para além disto, os opióides alteram a expressão de enzimas catabólicas da testosterona, como a α -5-redutase, diminuindo assim a quantidade de testosterona disponível.⁵³

Num estudo de Abs et al. que comparou 73 pacientes a receber injeções intratecais de opióides para o tratamento de dor não maligna com 20 indivíduos saudáveis não sujeitos ao tratamento, quase todos os homens sob tratamento com opióides reportaram sintomas de

hipogonadismo, tais como diminuição da libido e disfunção erétil, e reduções significativas dos níveis de testosterona e LH.⁵⁴

Safarinejad et al, num estudo envolvendo 142 homens consumidores de opióides e 146 homens saudáveis, demonstraram uma redução bastante significativa da concentração de espermatozóides e da sua motilidade, assim como alterações da sua morfologia, e um aumento significativo de danos na cromatina dos espermatozóides, no grupo dos homens consumidores de opióides. Verificou-se também neste grupo uma redução significativa dos níveis séricos de LH e testosterona.⁵⁵

CONSUMO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

Os esteróides anabolizantes são utilizados principalmente por desportistas com o objetivo de aumentar o tamanho e a força muscular. Estima-se que a prevalência global do seu consumo por indivíduos do sexo masculino seja de 6.4%, sendo a sua maioria homens jovens e em idade reprodutiva.⁵⁶

Os esteróides causam feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise e, portanto, a inibição da secreção de FSH e de LH, provocando assim uma redução dos níveis de testosterona intra-testicular. A infertilidade causada por abuso destas substâncias apresenta-se, comumente, como um quadro que vai da oligozoospermia ligeira à azoospermia, associada a alterações na motilidade e morfologia do espermatozoide.⁵⁷ Para além disto, vários consumidores experienciam diminuição da libido e da função erétil, assim como outros sinais de hipogonadismo.⁵⁶

Estudos em modelos animais relatam, principalmente, alterações ao nível das células de Leydig. Para além disto, têm sido identificadas falhas específicas na fase final da espermatogénese, havendo um défice de formas maduras de espermatozóides. Após a interrupção do consumo de esteróides, as células de Leydig tendem a proliferar, mas permanecem abaixo das contagens regulares mesmo após períodos de tempo mais longos.⁵⁷ No entanto, apesar da supressão do eixo hipotálamo-hipófise causada pelo consumo de esteróides anabolizantes poder causar azoospermia transitória e recuperações muito prolongadas, não existe investigação suficiente para concluir que estas alterações tenham um

carácter definitivo.⁵⁶ Contudo, existem alguns casos reportados de hipogonadismo persistente e consequente infertilidade, associados a um abuso prévio de esteróides anabolizantes.⁵⁸

FATORES AMBIENTAIS

RADIAÇÃO ELECTROMAGNÉTICA

O uso universal (e em idades cada vez mais precoces) de dispositivos eletrônicos emissores de radiação eletromagnética, como telemóveis e computadores, entre outros, tem levantado cada vez mais preocupação relativamente aos seus potenciais malefícios na saúde reprodutora.

Vários estudos levados a cabo em animais têm demonstrado danos na espermatogénese consequentes da exposição eletromagnética, afetando as células de Leydig, os túbulos seminíferos e os próprios espermatozóides. Ghanbari et al, num estudo efetuado em ratinhos, concluíram que havia uma redução significativa na viabilidade e motilidade do esperma, bem como na sua capacidade antioxidante total, resultando em maior stress oxidativo. Estas reduções eram tanto maiores quanto maior fosse o tempo de exposição.⁵⁹ Também Karaman et al. concluíram existirem alterações significativas da espermatogénese causadas pela exposição a radiação, ao observar em exame microscópico de tecido testicular de ratinhos expostos a radiação eletromagnética, a existência de um elevado número de células imaturas no lúmen dos túbulos seminíferos, para além da existência de túbulos irregulares com uma redução nas linhas celulares espermatogénicas e ainda túbulos sem lúmen.⁶⁰

Diversos estudos em humanos também têm sido desenvolvidos, investigando diretamente os efeitos da radiação nos parâmetros analíticos do esperma. Zhang et al. analisaram a informação acerca do uso de telemóvel de 872 estudantes universitários chineses e concluíram que a quantidade de tempo despendida ao telemóvel (quer em chamada quer a utilizar a internet) estava significativamente relacionada com o decréscimo dos parâmetros do esperma, nomeadamente a concentração de espermatozóides e a sua contagem total, assim como a diminuição do volume espermático.⁶¹ Também Zilberlicht et al. concluíram, num estudo que envolveu 106 homens, que falar ao telemóvel mais do que 1 hora por dia e utilizá-lo enquanto este se encontra a carregar estavam associados a concentrações espermáticas mais baixas.⁶² Fejes et al. correlacionaram o uso de telemóvel e a análise do esperma de 371 homens, e reportaram que a duração da sua utilização estava negativamente correlacionada com a proporção de espermatozóides móveis progressivos rápidos e positivamente

correlacionada com a proporção de espermatozóides móveis progressivos lentos.⁶³ Gutschi et al. examinaram amostras de esperma e avaliaram os níveis hormonais de 2100 homens estratificados pela utilização de telemóvel, observando uma diferença significativa na morfologia dos espermatozóides dos homens que utilizavam telemóvel e dos que não usavam (68% de espermatozóides com morfologia patológica vs. 58%, respetivamente).⁶⁴ Para além disto, Kilgallon et al. reportaram que homens que traziam os telemóveis consigo nos bolsos das calças ou presos nos cintos apresentavam menor motilidade do esperma do que os homens que não traziam telemóvel ou que o guardavam em outro sítio do corpo (49.3% vs. 55.4%, respetivamente).⁶⁵

Existem ainda estudos *in vitro* que sugerem que a radiação eletromagnética tem efeitos negativos na função do esperma, chegando à conclusão de que as amostras expostas a radiação demonstraram uma diminuição significativa da motilidade e viabilidade do esperma, assim como um aumento das espécies reativas de oxigénio.^{66,67}

A literatura sugere que a utilização de dispositivos eletrónicos, nomeadamente o telemóvel, altera os parâmetros espermáticos (principalmente a motilidade e a morfologia) e aumenta o stresse oxidativo, parecendo estas alterações estar diretamente relacionadas com o tempo de utilização.

POLUIÇÃO

A poluição do ar resulta do aumento do conteúdo atmosférico de poluentes, tais como o dióxido de enxofre, monóxido de carbono, óxidos de azoto, ozono e material particulado. Vários estudos têm reportado a poluição atmosférica como um fator com impacto na fertilidade masculina.⁶⁸ Um estudo realizado na República Checa com 408 voluntários residentes em duas localizações diferentes (uma mais poluída do que outra) relatou que os homens expostos a maiores níveis de poluição tinham tendência a apresentar espermatozóides com anomalias morfológicas, redução da motilidade do esperma e um aumento da fragmentação do DNA.⁶⁹ Também os níveis de ozono a que homens são expostos foram negativamente correlacionados com a concentração de espermatozóides.⁷⁰

Hammond et al. analisaram os níveis de material particulado durante um período de 5 anos em relação aos parâmetros analíticos do esperma obtidos a partir de 1699 amostras, concluindo que os valores de material particulado estavam negativamente correlacionados com a motilidade do esperma.⁷¹ Um estudo realizado na Polónia, envolvendo 212 homens que recorreram a uma clínica de infertilidade, concluiu haver uma correlação positiva entre a exposição a material particulado e aneuploidia espermática.⁷² Ainda outra investigação polaca, com uma população de estudo de 327 homens, concluiu existir uma associação estatisticamente significativa entre anormalidades da morfologia espermática e todos os poluentes examinados (material particulado, dióxido de enxofre, óxidos de azoto e monóxido de carbono), bem como uma associação negativa entre material particulado, monóxido de carbono e óxidos de azoto e baixos níveis de testosterona.⁷³

Também os disruptores endócrinos têm chamado a atenção dos investigadores, nas últimas décadas, devido aos seus efeitos potencialmente nefastos, nomeadamente na saúde reprodutora masculina. Disruptores endócrinos são agentes exógenos que interferem com a produção, libertação, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação de hormonas do organismo responsáveis por manter a homeostasia e regular os processos de desenvolvimento.⁷⁴ Esses compostos podem surgir a partir de efluentes industriais e domésticos ou escoamento agrícola e urbano. A população em geral continua a ser exposta a disruptores endócrinos através da ingestão de alimentos contaminados, contacto com a pele e inalação de ar contaminado e poeiras.^{75,76} Vários estudos têm demonstrado que compostos como o bisfenol A ou os ftalatos têm efeitos negativos no sistema reprodutor masculino, provocando alterações das concentrações hormonais normais e levando mesmo a alterações no espermograma.^{77,78} No entanto, os dados acerca da exposição humana são escassos e não são concordantes relativamente à toxicidade destas substâncias nas suas concentrações ambientais.⁷⁶

EXPOSIÇÃO AO CALOR

Os testículos encontram-se localizados na bolsa escrotal, fora da cavidade abdominal, e são perfundidos por um sistema de contracorrente, o que resulta em temperaturas 2° a 4°C mais baixas do que a temperatura corporal. Pensa-se que isto é fundamental para a

espermatoxénese e evidencia o aumento da temperatura testicular como um potencial fator com impacto na fertilidade masculina.⁷⁹

Vários estudos em animais demonstraram que o aumento da temperatura escrotal estava associado a danos no epitélio germinal, havendo perda significativa de células germinais via apoptose. Observou-se também que o calor afetava a integridade do DNA dos espermatozoides e a função das células de Sertoli,⁷⁹ e causava diminuição do peso testicular, vacuolização severa dos túbulos seminíferos, aparecimento de células de Leydig degeneradas e aumento significativo do stresse oxidativo dos testículos.⁸⁰ Estas alterações provocadas pelo calor levam a uma diminuição significativa da motilidade do espermatozoides e da sua concentração, assim como à diminuição da percentagem de espermatozoides com teste hipo-osmótico positivo.⁸¹

Vários estudos em humanos também reportam a supressão da espermatoxénese em certas condições clínicas que provocam o aumento da temperatura testicular, como por exemplo o criptorquismo, varicocele e episódios de febre aguda, apesar de poderem ter outros mecanismos fisiopatológicos que afetem a espermatoxénese. Vários trabalhos têm reportado a influência negativa de episódios febris sobre a qualidade do espermatozoides, com a sua concentração e motilidade apresentando-se prejudicadas durante várias semanas após a doença febril.⁸² Também homens com varicocele e oligozoospermia têm sido relatados como tendo temperaturas escrotais significativamente elevadas, como resultado da estase sanguínea e um mecanismo de contracorrente ineficaz. A varicocelectomia tem sido realizada para redução da temperatura escrotal e está bem estabelecida como método capaz de melhorar os parâmetros espermáticos em homens subfértiles, embora os mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da cirurgia não sejam completamente claros.⁸²

Num estudo com 19 voluntários expostos durante 3 meses a períodos de tempo de calor na região genital, observou-se um decréscimo significativo nos parâmetros analíticos do espermatozoides (concentração, motilidade e morfologia), assim como um aumento da fragmentação do DNA e alterações da membrana e vitalidade dos espermatozoides.⁸³ Outro estudo, realizado com 20 voluntários divididos em dois grupos, um com exposição continuada e outro com exposição intermitente, verificou um decréscimo dos parâmetros analíticos do espermatozoides, bem como do *score* do teste hipo-osmótico, em ambos os grupos.⁸⁴

Existem ainda vários fatores de risco modificáveis que podem provocar hipertermia escrotal e que têm sido correlacionados com supressão da espermatogênese, nomeadamente o tipo de roupa utilizado, sauna e banhos com água quente, a postura e a duração de tempo na posição sentada.⁸⁵ A roupa impede a circulação de ar e provoca a conservação de calor, aumentando 1.5° a 2°C a temperatura escrotal na posição supina, sendo este aumento maior com roupas apertadas e na posição sentada.⁸⁶ Uma posição predominantemente sedentária ou uma longa duração na posição sentada a realizar tarefas como trabalhar no computador ou conduzir também foram reportadas como um fator de risco de hipertermia escrotal.⁸⁷ Estudos demonstram que a utilização de saunas e a imersão em água quente a temperaturas superiores a 36.9°C por 30 minutos ou mais, uma vez por semana durante 3 meses, provoca efeitos negativos nos parâmetros espermáticos,⁸⁸ e a utilização regular de sauna durante um ciclo espermatogénico completo modifica ainda a função mitocondrial, provoca alterações da cromatina e condensação do esperma.⁸⁹

Embora os mecanismos pelos quais a hipertermia testicular afeta a fertilidade não estejam estabelecidos, a evidência sugere ser aconselhável que homens com problemas de fertilidade limitem a exposição a qualquer fator que possa elevar a temperatura escrotal.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Estilos de vida modificáveis, tais como a dieta, o peso, a prática de exercício físico, o stresse psicológico, os hábitos tabágicos, o consumo de álcool e de outras drogas e a exposição ambiental e ocupacional a determinadas substâncias podem ter impacto na fertilidade masculina.

Embora não tenha sido encontrada uma relação direta entre a dieta e a infertilidade, a evidência sugere que uma dieta adequada pode ser vital para melhorar a fertilidade e a probabilidade de sucesso de uma gravidez. Homens abaixo ou acima do peso ideal estão também em risco de sofrer alterações hormonais que podem afetar fortemente a fertilidade, sendo o seu controlo e manutenção uma forma de aumentar a saúde reprodutora. O exercício físico é sugerido como sendo benéfico, embora quando demasiado intenso possa ser prejudicial. Assim, encontrar um equilíbrio pode fornecer as melhores hipóteses de melhorar a fertilidade.

Embora existam associações entre o stresse psicológico e a infertilidade, é difícil estabelecer uma relação causa-efeito. Os testes são subjetivos e não existe um consenso sobre como medir o stresse. Para além disto, é importante notar que é difícil estudar o stresse psicológico como variável única e o seu impacto na fertilidade porque os indivíduos que são mais deprimidos e ansiosos também são mais inclinados a praticar estilos de vida que podem influenciar negativamente a fertilidade, tais como o consumo de álcool e outras substâncias. Casais que pretendam engravidar devem tentar relaxar, e até mesmo procurar acompanhamento psicológico, e reduzir a exposição a fatores de stresse numa tentativa de aumentar a fertilidade.

As substâncias de abuso também parecem ter um impacto significativo na fertilidade. Apesar das relações entre os consumos de várias substâncias e a infertilidade não estarem ainda perfeitamente claras, vários estudos demonstram efeitos negativos, como alterações da estrutura do tecido testicular e decréscimos nos parâmetros analíticos do esperma. A cessação tabágica é um passo importante na melhoria da fertilidade. Relativamente ao consumo de álcool, apesar de a evidência suportar que este tem um impacto negativo na fertilidade, uma correlação definitiva é difícil de estabelecer pois existem inúmeras bebidas alcoólicas diferentes e existe ainda a dificuldade de medir e comparar as quantidades consumidas.

Apesar disto, reduzir o seu consumo poderá ajudar a melhorar a saúde reprodutora. Quanto às drogas ilegais, é difícil perceber a relação com a infertilidade pois existem muitos entraves éticos que afastam os investigadores de estabelecer uma relação definitiva entre elas. Contudo, a evidência sugere que muitas delas, nomeadamente os canabinóides, esteróides anabolizantes e opióides, sejam prejudiciais à saúde reprodutora.

No que diz respeito a exposições ambientais, avaliar as exposições de cada indivíduo pode ser crucial para avaliar a sua saúde reprodutora. Eliminar a exposição a todos os fatores ambientais prejudiciais é irrealista, no entanto, a sua identificação e minimização de exposição (quando for impossível a eliminação), pode ter efeitos positivos significativos sobre a fertilidade.

A literatura é bastante sugestiva que a radiação eletromagnética tem efeitos adversos na fertilidade e, portanto, a limitação do uso de dispositivos como o telemóvel ou o computador parece ser benéfica. Relativamente à poluição, o conhecimento atual indica que existem várias substâncias poluentes que são tóxicas para a espermatogénese. No entanto, os mecanismos subjacentes não são conhecidos nem a relevância clínica para a reprodução está totalmente clara. A hipertermia escrotal tem também sido apontada como um fator com impacto negativo na fertilidade masculina, apesar do seu papel não estar ainda estabelecido. Contudo, a evidência sugere ser benéfico que homens com problemas de fertilidade limitem a exposição a qualquer fator que possa elevar a temperatura escrotal.

Os estilos de vida discutidos nesta revisão bibliográfica têm potencial impacto na fertilidade. É importante compreender de que forma os diferentes comportamentos podem beneficiar ou prejudicar a saúde reprodutora, de modo a que as suas alterações possam minimizar os danos causados e maximizar o potencial de fertilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Bongaarts J. Global Fertility and Population Trends. *Semin Reprod Med* 2015; 33: 5–10.
2. Gurunath S, Pandian Z, Richard AR, Bhattacharya S. Defining infertility a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 575-588.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009; 92: 1520–1524.
4. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? *Fertil Steril* 2005; 83: 846–852.
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001356.
6. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte M. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015; 13-37.
7. Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male Infertility and Its Causes in Human. *Adv Urol* 2012; 38-45.
8. Hassan M, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 1520–7.
9. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi M. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutrition Reviews* 2015; 74(2): 118–130.
10. Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Dietary fats may impact semen quantity and quality. *Asian J Androl* 2012; 14(4): 511–2.
11. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 812–8.

12. Ferramosca A, Conte A, Moscatelli N, Zara V. A high-fat diet negatively affects rat sperm mitochondrial respiration. *Andrology* 2016; 4: 520-525.
13. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, et al. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod* 2012; 27(5): 1466–74.
14. Esmaeili V, Shahverdi AH, Moghadasian MH, Alizadeh AR. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. *Andrology* 2015; 3: 450–461.
15. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014; 32(1): 1-17.
16. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD007411.
17. Sobreiro BP et al. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 161–6.
18. Yao DF, Mills JN. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian Journal of Andrology* 2016; 18: 410–418.
19. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, et al. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010; 171(8): 883–91.
20. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 104: 1116-1126.
21. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, et al. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008; 90(3): 619–26.
22. M Al-Ali B, Gutschi T, Pummer K, et al. Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels. *Andrologia* 2014; 46: 106-111.
23. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 863–70.

24. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007; 22(6): 1634–7.
25. Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, et al. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1193–9.
26. Jo J, Kim H. The relationship between body mass index and scrotal temperature among male partners of subfertile couples. *Journal of Thermal Biology* 2016; 56: 55-58.
27. Vaamonde D, Silva-Grigoletto M, García-Manso J, et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3267–3273.
28. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Human Reproduction* 2014; 29: 2575–2582.
29. Steinacker JM, Lormes W, Kellmann M, et al. Training of junior rowers before world championships. Effects on performance, mood state and selected hormonal and metabolic responses. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40(4): 327.
30. Flynn MG, Pizza FX, Brolinson PG. Hormonal responses to excessive training: influence of cross training. *Int J Sports Med* 1997; 18(3): 191–6.
31. Dressendorfer RH, Wade CE. Effects of a 15-d race on plasma steroid levels and leg muscle fitness in runners. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(8): 954.
32. Mínguez-Alarcon L, Chavarro JE, Mendiola J, et al. Physical activity is not related to semen quality in young healthy men. *Fertility and Sterility* 2014; 102(4): 1103-1109.
33. Zorn B, Auger J, Velikonja V, Kolbezen M, Meden-Vrtovec H. Psychological factors in male partners of infertile couples: relationship with semen quality and early miscarriage. *Int J Androl* 2008; 31: 557–564.
34. Zorn B, Sucur V, Stare J, Meden-Vrtovec H. Decline in sex ratio at birth after 10-day war in Slovenia: brief communication. *Hum Reprod* 2002; 17: 3173–3177.

35. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Yomura W, Shimizu S. Kobe earthquake and reduced sperm motility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1244–1246.
36. Clarke RN, Klock SC, Geoghegan A, Travassos DE. Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1999; 14: 753–758.
37. Wischmann T. Implications of psychosocial support in infertility – a critical appraisal. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008; 29: 83–90.
38. de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual / couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod* 2005; 20: 1324–1332.
39. Meri ZB, Irshid IB, Migdadi M, et al. Does cigarette smoking affect seminal fluid parameters? A comparative study. *Oman Med J* 2013; 28(1): 12–5.
40. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. *JAMA* 2014; 311(2): 183-192.
41. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000; 21(1): 145-153.
42. Taha EA, Ez-Aldin AM, Sayed SK, et al. Effect of smoking on sperm vitality, DNA integrity, seminal oxidative stress, zinc in fertile men. *Urology* 2012; 80(4): 822–5.
43. Chohan KR, Badawy ZA. Cigarette Smoking Impairs Sperm Bioenergetics. *International Braz J Urol* 2010; 36 (1): 60-65.
44. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia* 2015; 47: 368-379.
45. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? *Fertility and Sterility* Jan 2015 vol. 103, No 1.
46. Kim JH, Kim HJ, Noh HS, et al. Suppression by ethanol of male reproductive activity. *Brain Res* 2003; 989(1): 91–8.

47. Martinez M, Macera S, de Assis GF, et al. Structural evaluation of the effects of chronic ethanol ingestion on the testis of *Calomys callosus*. *Tissue Cell* 2009; 41(3): 199–205.
48. Van Thiel DH, Lester R, Sherins RJ. Hypogonadism in alcoholic liver disease: evidence for a double defect. *Gastroenterology* 1974; 67(6): 1188.
49. Zhu Q, Meisinger J, Emanuele NV, et al. Ethanol exposure enhances apoptosis within the testes. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(10): 1550–6.
50. Pajarinen J, Karhunen PJ, Savolainen V, et al. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(2): 332–7.
51. Plessis SS, Agarwal A, Syriac A. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1575–1588.
52. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl* 2012; 33(4): 515–28.
53. Smith HS, Elliott JA. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD). *Pain Physician* 2012; 15: 145-156.
54. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2215–22.
55. Safarinejad MR et al. The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reproductive Toxicology* 2013; 36: 18–23.
56. Nieschlag E, Vorona E. Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173: 47-58.
57. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic and Clinical Andrology* 2016; 26: 2.
58. Boregowda K, Joels L, Stephens J, Price D. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. A case report. *Fertil Steril* 2011; 96(1): e7-8.

59. Ghanbari M, Mortazavi SB, Khavanin A, Khazaei M. The Effects of Cell Phone Waves (900 MHz-GSM Band) on Sperm Parameters and Total Antioxidant Capacity in Rats. *International Journal of Fertility and Sterility* 2013; 7: 21-28.
60. Karaman MI, Gökçe AM, Koca O, et al. The effects of electromagnetic waves emitted by the cell phones on the testicular tissue. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2014; 86(4): 274.
61. Zhang G, Yan H, Chen Q, Liu K, et al. Effects of cell phone use on semen parameters: Results from the MARHCS cohort study in Chongqing, China. *Environment International* 2016; 91: 116–121.
62. Zilberlicht A, Wiener-Megnazi Z, Sheinfeld Y, et al. Habits of cellphone usage and sperm quality – does it warrant attention? *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 31: 421–426.
63. Fejes I, Závaczki Z, Szollosi J, et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl* 2005; 51(5): 385–93.
64. Gutschi T, Mohamad Al-Ali B, Shamloul R, et al. Impact of cell phone use on men's semen parameters. *Andrologia* 2011; 43(5): 312–6.
65. Kilgallon SJ, Simmons LW. Image content influences men's semen quality. *Biol Lett* 2005; 1(3): 253–5.
66. Agarwal A, Desai NR, Makker K, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 2009; 92: 1318–25.
67. Erogul O, Oztas E, Yildirim I, et al. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res* 2006; 37(7): 840–3.
68. Najafi TF, Roudsari RL, Namvar F, et al. Air Pollution and Quality of Sperm: A Meta-Analysis. *Iran Red Crescent Med J.* 2015; 17(4): e26930.
69. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect* 2000; 108(9): 887–94.

70. Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, et al. Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environ Health Perspect* 2006; 114(3): 360.
71. Hammoud A, Carrell DT, Gibson M, et al. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. *Fertil Steril* 2010; 93(6): 1875–9.
72. JoannaJurewicz J, Radwan M, Sobala W, et al. The Relationship Between Exposure to Air Pollution and Sperm Disomy. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015; 56: 50-59.
73. Radwan M, Jurewicz J, Polanska K, et al. Exposure to ambient air pollution-does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? *Annals of Human Biology* 2016; 43(1): 50-56.
74. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 715–40.
75. Jeng HA. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health* 2014; 2: 55.
76. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod BioMed Online* 2013; 26: 440-448.
77. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 532–9.
78. Pant N, Pant AB, Shukla M, Mathur N, Gupta YK, Saxena DK. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(6): 507–14.
79. Kim B, Park K, Rhee K. Heat stress response of male germ cells. *Cell Mol Life Sci* 2012; 70(15): 2623–36.
80. Lin C, Shin D, Park S, Chu S, et al. Curcumin dose-dependently improves spermatogenic disorders induced by scrotal heat stress in mice. *Food Function* 2015; 6(12): 3770-7.

81. Ghasemi N, Babaei H, Azizallahi S, et al. Effect of long-term administration of zinc after scrotal heating on mice spermatozoa and subsequent offspring quality. *Andrologia* 2009; 41(4): 222–8.
82. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007; 39(6): 203–15.
83. Zhang MH, Shi ZD, Yu JC, et al. Scrotal heat stress causes sperm chromatin damage and cysteinyl aspartate-specific proteinases 3 changes in fertile men. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 747–755.
84. Rao M, Zhao XL, Yang J, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian Journal of Andrology* 2015; 17: 668–675.
85. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 30: 14 –27.
86. Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl* 2007; 28: 170-175.
87. Hjollund NH, Storggard L, Ernst E, et al. The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 209-214.
88. Shefi S, Tarapore PE, Walsh TJ, Croughan M, Turek PJ. Wet heat exposure: a potentially reversible cause of low semen quality in infertile men. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 50-57.
89. Garolla A, Torino M, Sartini B, et al. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod* 2013; 28: 877-885.